·综述与专论·

"长新冠"综合征对心血管系统的影响：临床表现、机制与诊治原则

钟旻珊，孙伟，孔祥清*

210029 江苏省南京市，南京医科大学第一附属医院心血管内科
钟旻珊与孙伟为共同第一作者
*通信作者：孔祥清，主任医师/教授/博士生导师；E-mail：kongxq@njmu.edu.cn

【摘要】 新型冠状病毒的爆发和传播在全球造成了巨大的影响。在急性期感染结束后，有相当一部分感染者受到了后遗症的影响，目前暂将这一组涉及症状广泛、异质性强的临床症候群称为"长新冠"综合征。新冠感染急性期相关的心血管并发症因其严重性已受到学界广泛的关注，但急性期感染结束后的心血管受累情况亟需被重视。本文就"长新冠"综合征心血管系统的常见临床表现、发生机制和诊治原则进行综述，意在提高人们对于"长新冠"综合征心血管系统并发症的认识，从而更加科学合理地应对和降低疾病带来的危害。

【关键词】 新型冠状病毒感染；"长新冠"综合征；心血管疾病；综述
【中图分类号】 R 563.12 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0058

The Impact of "Long COVID" on Cardiovascular System：Clinical Manifestations，Mechanisms，and Principles of Diagnosis and Treatment

*ZHONG Minshan，SUN Wei，KONG Xiangqing**
Department of Cardiology，the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University，Nanjing 210029，China
**Corresponding author：KONG Xiangqing，Chief Physician/Professor/Doctoral supervisor；E-mail：kongxq@njmu.edu.cn*
ZHONG Minshan and SUN Wei are co-corresponding authors

【Abstract】 The outbreak of COVID-19 has had a huge impact globally. After the infection，a considerable number of patients have been affected by a series of lingering symptoms or sequelae with strong heterogeneity，which we temporarily refer to as "Long COVID". Compared to the well-studied cardiovascular complications caused by COVID-19 during the acute phase，the cardiovascular sequelae in "Long COVID" require greater attention. This review includes the clinical manifestations，mechanisms，and principles of diagnosis and management of cardiovascular sequelae in "Long COVID"，aiming to improve the disease's understanding and reduce its harm scientifically.

【Key words】 COVID-19；Long COVID；Cardiovascular diseases；Review

自 2019 年新型冠状病毒感染（下文简称"新冠感染"）发生以来，至今已有 4 年余。截至 2024-02-04，全球有超过 7.7 亿人确诊新冠感染，700 余万人死亡[1]。尽管 WHO 已于 2023-05-05 宣布新冠疫情不再构成国际关注的突发公共卫生事件，但新冠对人类社会的影响并未就此消失。在急性感染结束后，仍有 10%~20% 的感染者可能会受到"长新冠"综合征（下文简称"长新冠"）的影响[2]。所有感染过新型冠状病毒（下文简称"新冠病毒"）者均可能发生"长新冠"，既往有其他基础疾病者、未接种过新冠疫苗的感染者、重症新冠感染者更容易发生"长新冠"，儿童和青少年则相对少见[3]。"长新冠"尚未有国际统一的定义。WHO 定义其为在新冠感染后的 3 个月症状持续不缓解或出现新发不适，该情况持续至少 2 个月且无法用其

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82270362）
引用本文：钟旻珊，孙伟，孔祥清，等．"长新冠"综合征对心血管系统的影响：临床表现、机制与诊治原则［J］．中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0058.［Epub ahead of print］．［www.chinagp.net］
ZHONG M S，SUN W，KONG X Q，et al. The impact of "Long COVID" on cardiovascular system：clinical manifestations，mechanisms，and principles of diagnosis and treatment［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

他原因解释[2]。美国疾病预防与控制中心（Centers for Disease Control and Prevention，CDC）则定义其为新冠感染后 4 周或更长时间仍持续存在的、新出现的或反复出现的一系列健康问题[4]。英国国家卫生保健优化研究所（National Institute for Health and Care Excellence，NICE）的定义则是新冠感染期间或之后出现的症状和体征持续超过 12 周，并且无法通过其他诊断来解释[5]。不论其时间节点和范围划定为何，目前已经明确的是，"长新冠"可有约 200 种症状表现[6]，可累及全身几乎所有系统[7]，持续存在的症状表现和功能损害显著降低感染者的生活质量。在新冠感染急性期，心血管损害即有表现，且与感染者不良结局相关[8]，"长新冠"同样可对心血管系统产生一系列远期影响。已有不少文献描述"长新冠"相关的心血管表现，而其病理生理机制尚待更多研究深入阐明，针对其诊断、管理的指南也有待制订。基于此，本文对"长新冠"在心血管系统的主要临床表现、发生机制和诊治原则进行概述，以期提高对其认识。

1 本文文献检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、中国知网（CNKI）等数据库以及 WHO 等组织机构网站，检索时间设定为建库至 2024 年 2 月，中文检索词包括"新型冠状病毒""长新冠""新冠后遗症""心血管疾病"，英文检索词包括"COVID-19""Long COVID""Post-COVID-19 conditions""Post-acute Sequalae of SARS-CoV-2 infection""Cardiovascular system"。纳入标准：文献内容涉及"长新冠"综合征的心血管系统临床表现、发生机制和诊治原则。排除标准：与本文主题无关联、质量不佳、无法取得全文的文献。最终纳入文献 54 篇。

2 临床表现

"长新冠"的心血管表现异质性较强，涉及症状广泛。美国心脏协会发布的专家共识中指出，无器质性疾病的"长新冠"患者中常见的心血管表现为心动过速和活动耐量下降[9]。在 DAVIS 等[10]开展的一项国际调查研究中，3 762 例患者在新冠感染后 7 个月后，37% 患者出现心脏表现，其中心悸（68%）、胸痛（53%）、昏厥（13%）占比较高。在一项对 1 733 例住院患者的随访研究中，HUANG 等[11]观察到，在新冠感染后 6 个月，63% 的患者有疲劳，26% 的患者有呼吸困难，5% ~ 9% 的患者有胸痛和心悸。此外，"长新冠"也可造成心血管系统的器质性改变。HUANG 等[12]为 26 例新冠感染急性期呈中至重度感染、已处于康复期但仍有心脏不适症状的患者进行了心血管磁共振（cardiovascular magnetic resonance，CMR）检查，其中 58% 出现了 STIR 序列异常信号和钆延迟强化（late gadolinium enhancement，LGE），提示可能存在心肌细胞损伤、心肌水肿、心肌纤维化或瘢痕形成。另一项前瞻性研究[13]纳入了 100 名距离新冠感染确诊中位时间为 71 d 的新冠感染康复者，其中 78% 患者有 CMR 异常，分别有 73 例和 60 例出现心肌原始 T1 和 T2 值升高，22 例出现心包强化，提示可能存在心肌心包炎。这也与先前报道中"长新冠"人群的血清肌钙蛋白异常升高的这一发现相符合[14]。尽管目前尚不清楚这些实验室指标或辅助检查的异常结果的将对"长新冠"人群预后产生多大影响，但部分指标在其他心血管疾病的临床意义已被阐明，如 LGE 被认为与心肌炎的不良结局相关，原始 T1 值升高在缺血性心脏病和非缺血性心肌病中则与较差的预后密切相关[15-18]。更重要的是，"长新冠"也与心血管器质性疾病的发生相关。不论个体有无基础心血管疾病，均可能在"长新冠"期发生心肌炎、心力衰竭、急性冠脉综合征、心律失常、肺动脉高压甚至心源性死亡，而急性期住院治疗的新冠感染患者则将面临 3 倍及以上的心血管疾病患病风险[19]。根据美国退伍军人事务部超过 15 万人的数据分析，在新冠感染 1 年后，发生肺栓塞、心脏骤停的风险增加 1~2 倍，心力衰竭、脑卒中以及死亡风险增加近 1 倍，且与新冠急性期的严重程度无关[20]。SANTORO 等开发了 HOPE-2 评分系统用于预测既往新冠感染者的远期心血管风险，并认为年龄、高血压、既往心血管疾病史等是"长新冠"主要心血管事件和全因死亡的独立危险因素[21]。一项我国香港地区的回顾性队列研究纳入了超过 110 万名新冠感染患者，其中接种新冠疫苗者，尤其是接种加强剂量新冠疫苗者，远期发生主要心血管事件和全因死亡的风险较低[22]。至此，"长新冠"心血管损害的潜在危险因素和保护因素已得到初步阐释，但值得注意的是，既往心血管疾病及代谢性疾病病史同样也是"长新冠"发生的危险因素。TSAMPASIAN 等[23]认为，既往充血性心力衰竭、缺血性心脏病、肥胖和糖尿病病史是发生"长新冠"的危险因素。至于高血压病史，有研究显示其与"长新冠"的发生无明显相关性[24-25]，但也有证据支持其是一项危险因素[26]。鉴于现有证据存在矛盾，此问题只能留待未来继续探讨。"长新冠"与心血管疾病之间的相互作用关系之复杂，由此可见一斑。

3 发生机制

有学者认为，"长新冠"的本质是感染急性期损伤的延续[27]。然而，"长新冠"的发生机制甚至可能比想象中更为复杂。理解"长新冠"的潜在病理生理机制对于疾病防治意义重大。目前主流的假说主要有以下几种。

3.1 心脏损害的发生机制

3.1.1 病毒长期潜伏和再感染：新冠病毒对于血管紧张素转化酶2（angiotensin converting enzyme 2，ACE-2）受体具有特殊亲和性，该受体广泛分布于肺、心、肝、肾、血管等器官、组织中。新冠病毒可通过结合ACE-2受体直接侵袭心肌细胞，病毒的直接损害也被认为是新冠相关心肌损害的发病环节之一。在对39例生前并未被诊断为心肌炎的新冠感染患者进行尸检后，LINDNER等[28]发现，61.5%患者心肌组织中存在新冠病毒基因组，其中20.9%存在病毒复制的迹象，66.7%患者病毒载量超过1 000拷贝且伴有过量炎症因子表达。尽管病毒可在心肌组织中存活、复制，但组织中并无炎症细胞局部迁移和浸润的表现，即病毒在心肌组织内并不能被有效地清除，再结合典型的新冠感染病例常有白细胞减少的特点，是否为病毒的长期潜伏提供条件有待考证。SWANK等[29]在受试者确诊新冠感染的12月内对血浆进行采样，37例"长新冠"患者中有60%存在新冠病毒刺突抗原，而26例既往新冠感染而无"长新冠"的受试者则无阳性，说明病毒或病毒的成分会长久存在于循环之中，且可能是"长新冠"的潜在机制之一。同时，尽管一部分"长新冠"表现为急性期症状的迁延不愈，但仍可有部分症状是急性期结束后新出现的。由于"长新冠"的持续时间可达1年以上，而中和抗体在新冠感染后2～3月即开始减弱[30]，如何鉴别新发症状是前次感染所遗留还是再次感染的表现仍有待进一步研究解决。

3.1.2 神经-体液调节紊乱：如前所述，ACE-2在新冠感染中有重要作用，不仅体现在病毒可通过结合其受体侵袭组织，而且ACE-2的高表达可导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活，促进高血压和心脏重构的发生[19]。此外，"长新冠"与体位性心动过速综合征（postural orthostatic tachycardia syndrome，POTS）的表现存在交叉，且常伴随出现。一项横断面研究提示，纳入的2 413例"长新冠"患者中，67%存在POTS[31]。POTS是一种自主神经功能失调，病毒感染是其常见诱因之一，其特点是直立位时心率明显增加，可伴有头晕、气促、心悸等症状，但不伴有低血压[32]。在排除直立性低血压和其他病理情况导致的心动过速后，通过直立倾斜试验即可诊断POTS。POTS的发生机制仍未完全明确，部分研究提示可能与肾上腺素能受体和胆碱能受体的自身抗体相关[33]。还有研究认为，颈动脉体化学感受器敏感性异常增高是"长新冠"患者出现气促和活动耐力下降等症状的机制之一[34]。LATARO等[35]通过拮抗颈动脉体中的嘌呤能受体P2X3（P2X3 purinoceptor，P2X3R），减轻了心力衰竭大鼠颈动脉体反射亢进的表现和呼吸困难的症状，并且改善了大鼠的心脏功能。由此可知，颈动脉体反射调节及P2X3R有成为"长新冠"治疗靶点的潜力。

3.2 血管损害的发生机制

3.2.1 血管内皮损伤：早在2020年，LIBBY等[36]就已提出，新冠感染归根结底是一种血管内皮疾病，尤其是在感染后期。内皮损伤和功能障碍主要表现在4个方面，分别是内皮屏障受损、凝血功能失衡、内皮介导的血管舒缩障碍和氧化应激。肺是新冠感染最主要的靶器官，内皮屏障受损使组织液更易渗入肺泡腔中，阻碍肺泡与血流的气体交换，影响全身组织细胞正常氧合。同时，ACE-2受体在血管组织中有广泛分布，新冠病毒通过结合ACE-2受体，损害血管内皮，激活凝血级联反应，诱导促凝物质释放，拮抗内源性纤溶功能表达，导致微血栓形成并随血流播散，使全身各器官微循环受损、组织供血短缺[37]。在生理状态下，内皮可通过调控一氧化氮（NO）合成的方式调节血管张力。而病理状态中，内皮在凝血酶诱导下合成内皮素1，使血管异常收缩，进一步加重缺血。如果遭遇强氧化剂（如超氧阴离子），NO还可转化为过氧硝酸盐，产生局部氧化应激损伤，而内皮抗氧化防御受损也正是高血压、高脂血症等心血管疾病的潜在机制之一。

3.2.2 炎症与细胞因子风暴：白细胞介素（interleukin，IL）1、IL-6、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）等免疫防御相关的细胞因子是机体抵抗新冠感染的重要一环，但在病理状态下，其过度合成则表现为促炎作用。IL-1可诱导其自身基因表达，并介导其他促炎因子的合成，促进炎症细胞浸润，反应呈瀑布样被不断放大，最终导致细胞因子风暴的发生。其下游的一系列急性期反应物，如纤维蛋白原、纤溶酶原激活物抑制剂1（plasminogen activator inhibitors，PAI-1）等，又将进一步加剧凝血纤溶系统功能失调[36]。尽管上述反应通常存在于新冠感染的急性期，但SCHULTHEIß等[38]在感染8个月后仍在"长新冠"患者的血液中检测到了过量的TNF-α、TNF-β、IL-1β、IL-6、IL-8和IL-12p70，其中TNF-α、IL-1β和IL-6的持续升高与"长新冠"有显著相关，作者认为这可能是"长新冠"的特征之一。持续存在的全身炎症反应无疑将累及心血管系统。SOLLINI等[39]为新冠康复后30 d仍有持续症状的受试者进行了全身18F-FDG PET-CT检查，结果显示，与年龄、性别匹配的对照组相比，"长新冠"患者的血管对18F-FDG的摄取增加，病灶/血池比值增高，提示血管炎症存在且可能是"长新冠"的潜在机制。

3.2.3 自身免疫反应：研究发现，"长新冠"患者血液中自身抗体水平升高，包括ACE-2受体、β2肾上腺素能受体、M2胆碱能受体、血管紧张素Ⅱ的AT-1受体的自身抗体等，其中AT-1受体的功能性自身抗体在

先前研究中被认为与恶性高血压、难治性高血压、先兆子痫等疾病相关[40]，如前所述，肾上腺素能受体、胆碱能受体的自身抗体也见于 POTS 患者。但自身免疫反应在“长新冠”中的作用仍存在争议，有研究在 318 名受试者中检测了类风湿因子、抗核抗体与抗磷脂抗体水平，并认为这几项自身抗体水平尽管有所升高但与“长新冠”无关[38]。一项结合机器学习方法进行的横断面研究也认为，自身抗体在“长新冠”的发病机制中不起主要作用[41]。

4 诊治原则

4.1 诊断

由于“长新冠”的定义在国际上暂未统一，其诊断目前主要依赖于新冠感染病史和症状。2020 年，RAVEENDRAN[42]拟定了一版诊断标准，可供临床医师参考。LAI 等[14]认为，TNF-α、C 反应蛋白、IL-6 可以作为辅助诊断的生物标志物。对于存在心血管不适症状的“长新冠”患者，尤其是急性感染期曾有心血管并发症者、既往心血管病的患者出现新的症状或体征、心血管症状持续不缓解者，首要原则是排查器质性疾病，相关辅助检查至少应包括心电图、超声心动图和血清肌钙蛋白。如果初筛后怀疑心肌炎，可考虑行 CMR 以明确诊断；如果初筛无异常，但仍高度怀疑存在心脏受累，应考虑进一步排查缺血性心脏病、肺栓塞、应激性心肌病等病因。

4.2 治疗

“长新冠”相关的心肌心包炎、缺血性心脏病、心律失常等器质性心血管并发症的治疗，总体上应遵循现有的各专病指南，此处不再赘述，而主要关注如何改善暂无法通过现有手段明确病因的心血管损害和表征。

4.2.1 心脏损害的治疗：如前所述，心动过速和活动耐量下降是影响“长新冠”人群最为广泛的心血管症状。在明确排除了心力衰竭、心律失常等病因后，科学的运动可带来症状的改善，而体力的恢复将带来更好的预后[43]。在运动种类上，应避免跑步等直立位运动，因其可能加重症状，选择划船、游泳等运动方式则更为合适。同时，运动的时长和强度也应循序渐进[44]。尽管合理运动有利于功能恢复已成为一种共识，但上文的运动指导主要还是基于过往经验作出的宽泛推荐。考虑到“长新冠”对心血管系统影响的复杂性和患者个体的多样性，精准地开具运动处方仍是挑战[45]。此外，对于血压和心功能正常者，适当补液补盐也存在获益，推荐每日摄入 5 ~ 10 g 食盐，饮用 3 L 水，并避免可能导致脱水的因素（如饮酒、饱食、过热），可以帮助自主神经调节功能恢复[46, 9]。如果非药物治疗无法改善症状，也可考虑 β 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂、伊伐布雷定等药物治疗，但没有证据显示药物能比运动更好地改善症状[47]。

4.2.2 血管损害的治疗：如前所述，血管内皮损伤、血栓形成被认为是“长新冠”的潜在机制之一。在新冠感染急性期，接受抗凝治疗的住院患者并不少见。一项队列研究结果显示，入院后 24 h 内接受抗凝治疗的新冠感染患者 30 d 死亡风险降低且严重出血事件风险不增加[48]。目前的血液学与心血管学指南中仍认为，只有高度怀疑或确诊深静脉血栓及其他明确具有抗凝指征的患者适合在出院后继续接受抗凝治疗，“长新冠”患者能否从抗凝治疗中获益仍不明确[49]。因血小板也是血栓形成和炎症反应的重要一环，抗血小板治疗也被纳入了考量。已有数项研究提示新冠急性期住院患者可从抗血小板治疗中获益[50, 51]。然而，不仅急性期治疗中抗血小板药物的种类、剂量和疗程有待摸索，“长新冠”中抗血小板治疗的应用更是缺乏可靠的证据。也有研究显示，饮食中补充精氨酸可以通过增加 NO 以改善微循环、减轻血管内皮功能障碍[52]。

5 展望

美国卫生与公众服务部（Department of Health & Human Services，HHS）发布指南称，根据人权法案，“长新冠”应当被认为是一种残疾[53]。其导致的一系列症状、功能障碍和器质性疾病将影响患者生活质量，降低人群劳动能力，增加家庭和社会疾病经济负担。尤其是“长新冠”相关的心血管疾病，其不仅影响患者功能，甚至缩短患者寿命。“长新冠”相关的病理生理、流行病学、诊治策略、卫生经济等话题已引起学界关注，RECOVER 研究、EPICC 研究、EPIC 研究等针对“长新冠”临床表现、病理机制的研究正在开展，同时还有 Household Pulse Survey 等流行病学调查研究在进行中[6]，有效的诊断工具如生物标志物正在开发，潜在的治疗策略如抗血栓、抗炎等正在试验中，国际上也已经发布了“长新冠”相关心血管疾病的共识和路径，但目前我们仍缺乏高质量的研究证据以制定有效力的指南。WHO 发布的《2023—2025 年 COVID-19 战略防范和应对计划》中提到，当前的战略目标是控制病毒变异株的发病率，降低疾病死亡率、发病率和长期后遗症，进行可持续、综合、长期的疾病管理[54]。相信很快就能更加深入地了解“长新冠”及其心血管表现，并以恰当的举措降低其危害。

作者贡献：钟旻珊负责研究资料的收集整理、文章撰写；孙伟负责文章的构思设计、修订审校；孔祥清负责文章的质量控制、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO COVID-19 dashboard [EB/OL]. (2024-02-04) [2024-02-18]. https://data.who.int/dashboards/covid19/cases.

[2] WORLD HEALTH ORGANIZATION EUROPE. Post COVID-19 condition (Long COVID) [EB/OL]. (2022-12-07) [2024-02-18]. https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition.

[3] CDC. Post-COVID Conditions [EB/OL] //U.S. Centers for Disease Control and Prevention. (2023-07-20) [2024-02-18]. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html.

[4] THE U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. LONG COVID TERMS&DEFINITIONS [EB/OL] //LONG COVID TERMS&DEFINITIONS. (2024-03-26) [2024-04-11]. https://www.covid.gov/be-informed/longcovid/about.

[5] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS, SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Z/OL]. (2024-01-25) [2024-02-18]. https://www.nice.org.uk/guidance/ng188.

[6] U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Assistant Secretary for Health. National Research Action Plan on Long COVID [A/OL]. [2024-02-18]. https://www.covid.gov/sites/default/files/documents/National-Research-Action-Plan-on-Long-COVID-08012022.pdf.

[7] 栾涛，杨罡，王帅颖，等."长新冠"综合征研究最新进展[J]. 实用医学杂志，2023，39(10)：1195-1200. DOI：10.3969/j.issn.1006-5725.2023.10.001.

[8] GUO T, FAN Y Z, CHEN M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. JAMA Cardiol, 2020, 5(7): 811-818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.

[9] COMMITTEE W, GLUCKMAN T J, BHAVE N M, et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American college of cardiology solution set oversight committee [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(17): 1717-1756. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.003.

[10] DAVIS H, ASSAF G, MCCORKELL L, et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact (preprint) [J/OL]. [2024-02-18]. https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/ca/ppzbmed-10.2139.ssrn.3820561.

[11] HUANG L X, YAO Q, GU X Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study [J]. Lancet, 2021, 398(10302): 747-758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.

[12] HUANG L, ZHAO P J, TANG D Z, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(11): 2330-2339. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004.

[13] PUNTMANN V O, CARERJ M L, WIETERS I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. JAMA Cardiol, 2020, 5(11): 1265-1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557.

[14] LAI Y J, LIU S H, MANACHEVAKUL S, et al. Biomarkers in long COVID-19: a systematic review [J]. Front Med, 2023, 10: 1085988. DOI: 10.3389/fmed.2023.1085988.

[15] GRÜN S, SCHUMM J, GREULICH S, et al. Long-Term Follow-Up of Biopsy-Proven Viral Myocarditis [J]. JACC, 2012, 59(18): 1604-1615. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.007.

[16] GULATI A, JABBOUR A, ISMAIL T F, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy [J]. JAMA, 2013, 309(9): 896-908. DOI: 10.1001/jama.2013.1363.

[17] PUNTMANN V O, CARR-WHITE G, JABBOUR A, et al. T1-mapping and outcome in nonischemic cardiomyopathy: all-cause mortality and heart failure [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2016, 9(1): 40-50. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.12.001. PUNTMANN V O, CARR-WHITE G, JABBOUR A, et al. Native T1 and ECV of noninfarcted myocardium and outcome in patients with coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(7): 766-778. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.020.

[18] VISCO V, VITALE C, RISPOLI A, et al. Post-COVID-19 syndrome: involvement and interactions between respiratory, cardiovascular and nervous systems [J]. J Clin Med, 2022, 11(3): 524. DOI: 10.3390/jcm11030524.

[19] DAVIS H E, MCCORKELL L, VOGEL J M, et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations [J]. Nat Rev Microbiol, 2023, 21(3): 133-146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.

[20] SANTORO F, NÚÑEZ-GIL I J, VIANA-LLAMAS M C, et al. Risk prediction of major cardiac adverse events and all-cause death following covid-19 hospitalization at one year follow-up: the HOPE-2 score [J]. Eur J Intern Med, 2024: S0953-S6205(24)00096-7. DOI: 10.1016/j.ejim.2024.03.002.

[21] LAM I C H, ZHANG R, MAN K K C, et al. Persistence in risk and effect of COVID-19 vaccination on long-term health consequences after SARS-CoV-2 infection [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 1716. DOI: 10.1038/s41467-024-45953-1.

[22] TSAMPASIAN V, BÄCK M, BERNARDI M, et al. Cardiovascular disease as part of Long COVID: a systematic review [J]. Eur J Prev Cardiol, 2024: zwae070. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae070.

[23] BLOMBERG B, MOHN K G I, BROKSTAD K A, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients [J]. Nat Med, 2021, 27(9): 1607-1613. DOI: 10.1038/s41591-021-01433-3.

[24] MUNBLIT D, BOBKOVA P, SPIRIDONOVA E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19 [J]. Clin Exp Allergy, 2021, 51(9): 1107-1120. DOI: 10.1111/cea.13997.

[25] OGUNGBE O, GILOTRA N A, DAVIDSON P M, et al. Cardiac



postacute sequelae symptoms of SARS-CoV-2 in community-dwelling adults: cross-sectional study[J]. Open Heart, 2022, 9(2): e002084. DOI: 10.1136/openhrt-2022-002084.

[26] GARG M, MARALAKUNTE M, GARG S, et al. The conundrum of 'long-COVID-19: a narrative review[J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 2491-2506. DOI: 10.2147/IJGM.S316708.

[27] LINDNER D, FITZEK A, BRÄUNINGER H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases[J]. JAMA Cardiol, 2020, 5(11): 1281-1285. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551.

[28] SWANK Z, SENUSSI Y, MANICKAS-HILL Z, et al. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae[J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(3): e487-490. DOI: 10.1093/cid/ciac722.

[29] LONG Q X, TANG X J, SHI Q L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections[J]. Nat Med, 2020, 26(8): 1200-1204. DOI: 10.1038/s41591-020-0965-6.

[30] LARSEN N W, STILES L E, SHAIK R, et al. Characterization of autonomic symptom burden in long COVID: a global survey of 2 314 adults[J]. Front Neurol, 2022, 13: 1012668. DOI: 10.3389/fneur.2022.1012668.

[31] GARLAND E M, GAMBOA A, NWAZUE V C, et al. Effect of high dietary sodium intake in patients with postural tachycardia syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(17): 2174-2184. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.005.

[32] RAJ S R, BOURNE K M, STILES L E, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): priorities for POTS care and research from a 2019 National Institutes of Health Expert Consensus Meeting - Part 2[J]. Auton Neurosci, 2021, 235: 102836. DOI: 10.1016/j.autneu.2021.102836.

[33] EL-MEDANY A, ADAMS Z H, BLYTHE H C, et al. Carotid body dysregulation contributes to Long COVID symptoms[J]. Commun Med, 2024, 4(1): 20. DOI: 10.1038/s43856-024-00447-5.

[34] LATARO R M, MORAES D J A, GAVA F N, et al. P2X3 receptor antagonism attenuates the progression of heart failure[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 1725. DOI: 10.1038/s41467-023-37077-9.

[35] LIBBY P, LÜSCHER T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease[J]. Eur Heart J, 2020, 41(32): 3038-3044. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623.

[36] 宋时旭，郑雅莉，高占成. 长新冠综合征概述[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(9): 705-708. DOI: 10.19538/j.nk2023090101.

[37] SCHULTHEISS C, WILLSCHER E, PASCHOLD L, et al. From online data collection to identification of disease mechanisms: the IL-1ß, IL-6 and TNF-α cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19 in a digital research cohort[J]. MedRxiv, 2021: 2021-11.

[38] SCHULTHEIß C, WILLSCHER E, PASCHOLD L, et al. From online data collection to identification of disease mechanisms: the IL-1ß, IL-6 and TNF-α cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19 in a digital research cohort[J]. SSRN Journal, 2021. DOI: 10.2139/ssrn.3963839.

[39] SOLLINI M, CICCARELLI M, CECCONI M, et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18F]FDG-PET/CT study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(5): 1460-1466. DOI: 10.1007/s00259-020-05084-3.

[40] WALLUKAT G, HOHBERGER B, WENZEL K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms[J]. J Transl Autoimmun, 2021, 4: 100100. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100100.

[41] KLEIN J, WOOD J, JAYCOX J R, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling[J]. Nature, 2023, 623(7985): 139-148. DOI: 10.1038/s41586-023-06651-y.

[42] RAVEENDRAN A V. Long COVID-19: challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria[J]. Diabetes Metab Syndr, 2021, 15(1): 145-146. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.12.025.

[43] FAGHY M A, TATLER A, CHIDLEY C, et al. The physiologic benefits of optimizing cardiorespiratory fitness and physical activity - From the cell to systems level in a post-pandemic world[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2024: S0033-S0620(24)00028-8. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.02.006.

[44] NICE cautions against using graded exercise therapy for patients recovering from covid-19[J]. BMJ, 2020, 370: m2933. DOI: 10.1136/bmj.m2933.

[45] FAGHY M A, DUNCAN R, HUME E, et al. Developing effective strategies to optimize physical activity and cardiorespiratory fitness in the long Covid population- The need for caution and objective assessment[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2024: S0033-S0620(24)00039-2. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.03.003.

[46] BATEMAN L, BESTED A C, BONILLA H F, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: essentials of diagnosis and management[J]. Mayo Clin Proc, 2021, 96(11): 2861-2878. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.07.004.

[47] FU Q, VANGUNDY T B, SHIBATA S, et al. Exercise training versus propranolol in the treatment of the postural orthostatic tachycardia syndrome[J]. Hypertension, 2011, 58(2): 167-175. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172262.

[48] RENTSCH C T, BECKMAN J A, TOMLINSON L, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study[J]. BMJ, 2021, 372: n311. DOI: 10.1136/bmj.n311.

[49] WANG C, YU C, JING H, et al. Long COVID: The Nature of Thrombotic Sequelae Determines the Necessity of Early Anticoagulation[J/OL]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12. [2024-02-22]. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.861703.

[50] MEIZLISH M L, GOSHUA G, LIU Y W, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: a propensity score-matched analysis[J]. Am J Hematol, 2021, 96(4): 471-479. DOI: 10.1002/ajh.26102.

[51] SANTORO F，NUÑEZ-GIL I J，VITALE E，et al. Antiplatelet therapy and outcome in COVID-19：the Health Outcome Predictive Evaluation Registry [J]. Heart，2022，108（2）：130-136. DOI：10.1136/heartjnl-2021-319552.

[52] LERMAN A，BURNETT J C Jr，HIGANO S T，et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans [J]. Circulation，1998，97（21）：2123-2128. DOI：10.1161/01.cir.97.21.2123.

[53] THE U.S. DEPARTMENT OF HEALTH HUMAN SERVICES OFFICE FOR CIVIL RIGHTS. Guidance on " Long COVID " as a Disability Under the ADA，Section 504，and Section 1557 [EB/OL].（2021-01-26）[2024-02-18]. https://www.hhs.gov/civil-rights/for-providers/civil-rights-covid19/guidance-long-covid-disability/index.html#footnote3_8y6cdzl.

[54] WORLD HEALTH ORGANIZATION EMERGENCY PREPAREDNESS（WPE），WHO HEADQUARTERS（HQ）. From emergency response to long-term COVID-19 disease management：sustaining gains made during the COVID-19 pandemic（Strategic Preparedness and Response plan for 2023-2025）[Z/OL].（2023-05-03）[2024-02-22]. http://www.jstor.org/stable/resrep56472.

（收稿日期：2024-02-26；修回日期：2024-04-15）

（本文编辑：邹琳）